



별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

**This is to certify that the following application annexed hereto  
is a true copy from the records of the Korean Intellectual  
Property Office.**

출 원 번 호 : 특허출원 2003년 제 0073168 호  
Application Number 10-2003-0073168

출 원 년 월 일 : 2003년 10월 20일  
Date of Application OCT 20, 2003

출 원 인 : 빅 바이오 주식회사  
Applicant(s) BIC BIO CO., LTD.

2004 년 11 월 15 일

특 허 청  
COMMISSIONER



BEST AVAILABLE COPY

【서지사항】	
서명]	특허출원서
분류구분]	특허
수신처]	특허청장
제출일자]	2003.10.20
발명의 명칭]	이소플라벤 유도체 또는 이소플라벤 유도체의 제조방법
발명의 영문명칭]	A manufacturing process of Isoflavan or Isoflavene derivatives
출원인]	
[영칭]	박 바이오 주식회사
[출원인코드]	1-2002-029842-1
대리인]	
[성명]	노재철
[대리인코드]	9-2002-000007-2
[포괄위임등록번호]	2003-026181-1
대리인]	
[성명]	이종영
[대리인코드]	9-2002-000377-8
[포괄위임등록번호]	2003-026179-1
대리인]	
[성명]	이우영
[대리인코드]	9-2002-000609-4
[포괄위임등록번호]	2003-026180-4
발명자]	
[성명의 국문표기]	유상구
[성명의 영문표기]	YOO,SANG-KU
[주민등록번호]	630901-1927219
[우편번호]	427-804
[주소]	경기도 과천시 부림동 41 주공아파트 911-203
[국적]	KR
발명자]	
[성명의 국문표기]	강호경
[성명의 영문표기]	KANG,HO-KYOUNG
[주민등록번호]	700826-1392719

【우편번호】 449-903  
【주소】 경기도 용인시 기흥읍 구갈리 366-11  
【국적】 KR  
【성명】  
【성명의 국문표기】 강구석  
【성명의 영문표기】 KANG,KU-SEOK  
【주민등록번호】 771125-1927714  
【우편번호】 449-916  
【주소】 경기도 용인시 구성면 중리 464-5  
【국적】 KR  
【성명】  
【성명의 국문표기】 남기평  
【성명의 영문표기】 NAHM,KEEPLYUNG  
【주민등록번호】 560420-1830718  
【우편번호】 152-070  
【주소】 서울특별시 구로구 신도림동 645 신도림 동아3차아파트 309-1304  
【국적】 KR  
【성명】  
【성명의 국문표기】 유상우  
【성명의 영문표기】 YOO,SANG WOO  
【주민등록번호】 721030-1055322  
【우편번호】 150-037  
【주소】 서울특별시 영등포구 영등포동7가 64-26  
【국적】 KR  
【신청자】 청구  
【비치】 특허법 제42조의 규정에 의한 출원, 특허법 제60조의 규정에 의한 출원심사를 청구합니다. 대리인  
노재철 (인) 대리인  
이종영 (인) 대리인  
이우영 (인)  
【수수료】  
【기본출원료】 20 면 29,000 원  
【가산출원료】 20 면 20,000 원  
【우선권주장료】 0 건 0 원

【심사청구료】	10	항	429,000	원
【합계】	478,000			원
【감면사유】	소기업 (70%감면)			
【감면후 수수료】	143,400			원
첨부서류】	1. 요약서·명세서(도면)_1용 2. 소기업임을 증명하는 서류_1용			

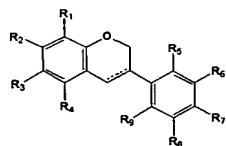
### 【요약서】

## 요약

3. 발명은 이소플라빈 유도체 또는 이소플라벤 유도체의 제조방법에 대한 것으로서, 옥 상세하게는 항산화효과 및 자외선 차단효과 등 다양한 생리활성 효과가 있는 화학식 1로 표시되는 이소플라빈 유도체 또는 이소플라벤 유도체의 제조방법에 관한 것이다.

발명에 따른 제조방법은 값싼 비탄화 흑연, 석유계로부터 복잡한 추출과정을 거치지 않고도 향상화 효과 및 자외선 차단 효과 등 다양한 생리활성 효과가 있는 이소플라벤 유도체 또는 이소플라벤 유도체를 공업적인 생산방법으로 제조할 수 있다.

화학식 1>



확인어]

소플라반, 이소플라벤

【명세서】

【발명의 명칭】

이소플라반 유도체 또는 이소플라벤 유도체의 제조방법 {A manufacturing process  
Isoflavan or Isoflavene derivatives}

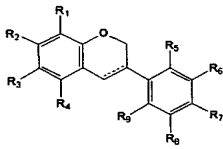
【발명의 상세한 설명】

【발명의 목적】

【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

본 발명은 항산화효과 및 자외선 차단 효과 등 다양한 생리활성 효과가 있는 하기  
화학식 1로 표시되는 이소플라반 유도체 또는 이소플라벤 유도체의 제조방법에 관한  
이다.

화학식 1>



본연계에서는 식물로부터 다양한 형태의 플라보노이드(Flavonoid) 계열 화합물이 발  
되고 있으며, 이들은 각각의 화학적 구조에 따라 항균, 항암, 항바이러스, 항알레  
기 및 항염증 활성 등 고유한 생리활성 효과를 보여주면서도 특성은 거의 나타나지  
않는 것으로 보고되고 있다. 지금까지 약 3,000여종 이상의 다양한 플라보노이드 화  
물에 대한 구조가 밝혀져 있으며, 또한 이들은 각종 질병을 예방하거나 치료하는

실이 알려지면서 플라보노이드 계열 물질의 개발 및 활용에 관한 관심이 지속적으

~ 커지고 있다.

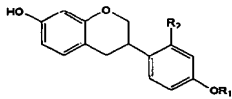
특히, 플라보노이드라 불리는 물질은 페닐 고리 A를 중심으로 이와 융합되어 있는  
조피란(Benzopyran) 고리에 페닐 고리 B가 붙어있는데, 이들이 결합되어 있는 위치  
따라서 2번 위치의 경우 플라보노이드(Flavonoid), 3번 위치의 경우 이소플라보노  
드(Isoflavonoid), 그리고 특별히 벤조피란 고리를 형성하지 않고 있는 경우에 대  
서 찰콘(Chalcone) 등 크게 3가지로 분류되며, 이들은 다시 벤조피란(Benzopyran)  
리의 산화 상태에 따라 더욱 세부적으로 분류된다.

이들 다양한 구조의 플라보노이드 구조 중에서도 특히 상기 화학식 1로 표시되는 이  
플라반(Isoflavan: 포화된 피란 고리의 구조)과 이소플라벤(Isoflavene: 불포화된  
란 고리의 구조) 유도체의 경우는 상대적으로 극히 제한된 화합물만이 지금까지 알  
려져 있을 뿐이다.

현재까지 구조가 밝혀진 대표적인 이소플라반 유도체로는 하기 화학식과 같은  
퀸(Equol: R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=H), 베스티롤(Vestitol: R<sub>1</sub>=Me, R<sub>2</sub>=OH), 씨티반(Sativan: R<sub>1</sub>  
e, R<sub>2</sub>=OMe) 등이 있는데, 이들은 그 자체로 식물체에서는 발견되지 않는 물질이며,  
반적인 플라보노이드 화합물과는 달리 콩과식물을 초식동물들이 먹이로 섭취했을  
초식동물의 체내 미생물에 의해서 생합성된다. 즉, 콩과식물에 존재하는 다이드제  
(Daidzein) 및 이들의 유도체를 초식동물들이 먹이로 섭취했을 때, 초식동물의 체  
미생물에 의해서 생합성되며, 동물의 소변과 같은 배설물을 통해서 초식동물의  
외로 배출된다.

•

•



3기 화합물 이외에 식물체, 특히 감초에서 발견되는 이소플라반 유도체로는 글라브

딘 (Glabridin: R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=H, R<sub>3</sub>=H) 과 그 유도체(히스파글라브리딘 A

ispaglabridin A: R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=H, R<sub>3</sub>=isoprenyl), 2'-O-메틸글라브리딘

'-O-Methylglabridnin: R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=Me, R<sub>3</sub>=H), 4'-O-메틸 글라브리딘

'-O-Methylglabridnin: R<sub>1</sub>=Me, R<sub>2</sub>=H, R<sub>3</sub>=H), 2',4'-O-디메틸글라브리딘

' ,4'-O-Dimethylglabridnin: R<sub>1</sub>=Me, R<sub>2</sub>=Me, R<sub>3</sub>=H) )을 비롯하여 리코리시딘

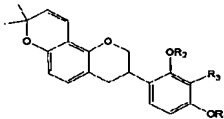
icoricidin), 강카놀 C(Gancanol C) 등이 있다. 또한 감초에서는 이들 글라브리딘

도체 외에도 글라브리딘 유도체와는 화학적 구조는 유사하지만 또 다른 유형의 생

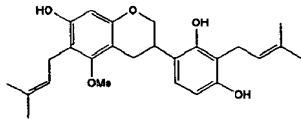
활성 기능을 보여주는 글라브렌 (Glabrene) 같은 이소플라벤 유도체도 발견되었다.

편, 이소플라벤 유도체로는 처음 구조가 밝혀진 네오로플라벤 (Neorauflavene) 등도

려져 있는데 이들은 감초가 아닌 식물체에서 발견되는 또 다른 유형의 물질이다.



글라브리딘과 그 유도체

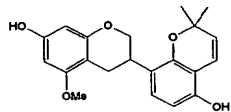


리코리시딘

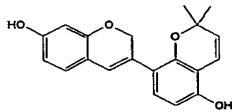


-

-



강카놀



글라브렌

근에 감초의 해독작용이 주로 이들 이소플라반 및 이소플라벤 유도체의 항산화 작용에서 비롯되는 것으로 보고된 바 있다{Belinky, P. A., Aviram, M., Mahmood, S. and Vaya, J. (1998): structural aspects of the inhibitory effect of Glabridin on LDL Oxidation. *Free. Radic. Biol. Med.*, 24(9), 1419-1429}.

또한, 미국특허공보 제4,639,466호 및 PCT특허공보 WO 01/32191에서는 이소플라반과 이소플라벤 유도체들이 피부암이나 검버섯 등과 같은 각종 피부질환, 골다공증, 추진기계통의 질환, 고혈압을 비롯한 각종 순환기계통의 질환에 탁월한 치료효과가 있는 것으로 개시되어 있다.

그러나 이와 같이 우수한 효과가 있음에도 불구하고 아직 이소플라반 및 이소플라벤 유도체의 효과적인 합성방법이 개발되지 않은 실정이다. 이들에 대한 합성 합성 방법로는 이소플라본 (Isoplavone) 화합물에 수소첨가 반응을 통해서 합성하는 극히 제한적인 방법만이 알려져 있을 뿐이다.[Lamberton, J. A., Soares, H. and Watson, K. (1978): Catalytic Hydrogenation of Isoflavones. *Aust. J. Chem.*, 31, 455-457]

장기 종래기술은 콩과식물로부터 추출하여 얻을 수 있는 다이드제인 또는 그 유도체 수소를 첨가하는 환원반응을 통하여 이소플라반을 합성하는 방법을 제시하고 있으며, 이소플라본 화합물의 피란고리의 카르보닐기를 환원시키기 위하여 팔라듐 촉매

건에서 엄청난 고압 (6,000~10,000 kPa)의 수소를 사용하여야 하며, 반응에서 얻어  
반응물도 여러 가지 물질이 섞여있는 혼합물이어서 사실상 공업적인 방법으로는  
용하기에 적당하지 않으며, 특히, 이들 반응을 통해서 올레핀 결합과 같은 다양한  
환기가 있는 이소플라반 또는 이소플라벤 유도체의 경우에는 기존의 일반적인 합성  
법에 의한 합성이 현실적으로 불가능하기 때문에 현재 사용되는 이소플라반 또는  
소플라벤 유도체는 감초에서 복잡한 추출과정을 통해서 얻고 있는 실정이다.

한 일본특허공보 JP5320152, 일본특허공보 JP6256353 및 독일특허공보 DE18615576  
는 감초에서 추출한 글라브리딘을 원료로 사용하여 이소플라반 또는 이소플라벤 유  
체를 합성하는 방법이 제시되어 있으며, 일본특허공보 JP8275792에는 감초를 조직  
양하는 방법으로 글라브리딘을 정제하는 방법을 소개하고 있으나, 이는 감초에서  
잡한 추출과정을 통해서 얻어진 글라브리딘으로부터 이소플라반 또는 이소플라벤  
도체를 합성하는데 불과하여 대량생산에는 한계가 있다는 문제점이 있다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제]

이에 본 발명은 이소플라반 또는 이소플라벤 유도체를 감초를 비롯한 다양한 식물체  
부터 복잡한 추출과정을 거치지 않고도 효과적으로 수득할 수 있을 뿐만 아니라 공  
적으로 적용될 수 있는 이소플라반 또는 이소플라벤 유도체의 제조방법을 제공하는  
것을 목적으로 한다.

발명의 구성 및 작용]

상기와 같은 목적을 달성하기 위하여 본 발명은 하기 화학식 2 화합물과 하기 화학식 3 화합물을 열기 존재 하에서 축합반응시켜 하기 화학식 4 화합물을 얻는

1단계:

화학식 4 화합물을 환원반응 조건하에서 반응시켜 하기 화학식 5a 또는 화학식 5b로 표시되는 하기 화학식 5 화합물을 얻는 제2단계:

화학식 5 화합물을 에테르화 반응조건하에서 반응시켜 하기 화학식 1a 또는 화학식 1b로 표시되는 하기 화학식 1 화합물을 제조하는 제3단계:

을 포함하는 화학식 1로 표시되는 이소플라반 또는 이소플라펜 유도체의 제조방법 관한 것이다.

상기에서 화학식 5 화합물은 화학식 4의  $\alpha$ -페닐-시나메이트 화합물의 에스테르기만 알콜기로 환원시킨 화학식 5a의 화합물이거나, 화학식 4 화합물의 올레핀 이중결합을 에스테르기와 함께 환원시킨 화학식 5b의 화합물이다.

또한 본 발명에서 화학식 1 화합물은 화학식 5a의 화합물을 에테르화 반응조건하에 반응시킨 하기 화학식 1a의 화합물이거나, 화학식 5b 화합물을 에테르화 반응시킨 하기 화학식 1b의 화합물이다.

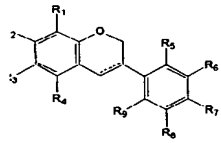
본 발명에서 화학식 5 화합물을 제조하는 제2단계는 화학식 4의  $\alpha$ -페닐-시나메이트 화합물의 에스테르기만을 알콜기로 환원시켜 화학식 5a의 화합물을 제조할 수 있으며

화학식 4 화합물의 올레핀 이중결합을 에스테르기와 함께 환원시키거나 화학식 4 화합물의 올레핀 이중결합을 환원시킨 후 에스테르기를 알콜기로 환원시켜서 화학식 5a 화합물을 제조할 수 있으며, 또한 화학식 5a 화합물을 수소첨가 반응조건을 사용하여 화학식 5b 화합물을 제조할 수 있다.

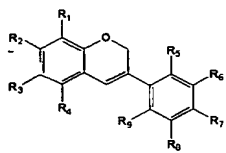
한 본 발명은 상기의 제 1단계, 제 2단계, 제 3단계 반응을 진행할 목적으로 보호기를 도입할 필요가 있는 경우에 별도로 탈보호기 과정을 수행할 수 있다.

한 본 발명은 하기 화학식 1 화합물을 제조하는데 유용한 신규한 중간체 화합물인 하기 화학식 4 및 화학식 5 화합물에 관한 것이다.

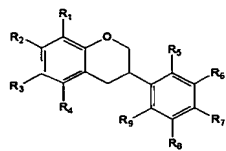
화학식 1>



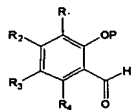
화학식 1a>



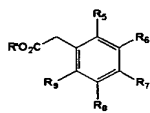
화학식 1b&gt;



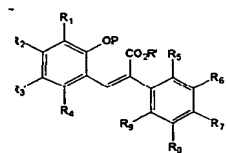
&lt;화학식 2&gt;



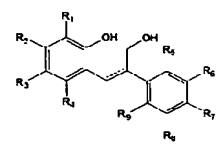
화학식 3&gt;



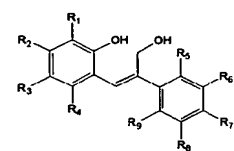
화학식 4>



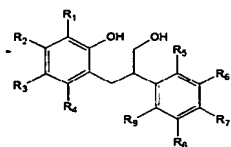
화학식 5>



화학식 5a>



화학식 5b>



3. 화학식 1 내지 5의 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>는 각각 독립적으로 수소, 수산기, 할로젠, 탄소수 1~20의 알킬기, 알켄기, 알킨기, 한로알킬기, 알콕시기, 옥시알킬기, 알킬옥시기, 알킨알콕시기, 알킬카르보닐옥시기, 알켄알카르보닐옥시기, 알킨알카르보닐옥시기, NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>로 일반화되는 아민기, R<sub>10</sub>NCOR<sub>11</sub>로 일반화되는 미드기, 니크로기, 시안기, 탄소 1~20의 알킬머캡토기, 알켄알머캡토기, 알킨알머토기, 페닐기, 치환된 페닐기, 벤질기, 치환된 벤질기 등을 의미하며;

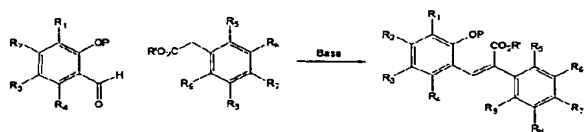
4. R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>에서 또는 R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> 중 서로 이웃하는 두 개가 동시에 CH<sub>2</sub>O-, -SCH<sub>2</sub>S-, -OCO<sub>2</sub>-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -OCH<sub>2</sub>S-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -OCH<sub>2</sub>=CH-, -OCMe<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -OCMe<sub>2</sub>CH=CH-, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S-, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -SCH<sub>2</sub>=CH-, -SCMe<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -SCMe<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -SCMe<sub>2</sub>CH=CH-, 벤젠고리, 퓨란고리, 인돌고리, 피리딘고리를 형성하는 경우 등을 의미한다.

5. 화학식 3의 R'와 치환기 R<sub>10</sub> 또는 R<sub>11</sub>은 수소, 탄소수 1~20의 알킬기, 알켄기, 알킨기, 할로알킬기, 알콕시알킬기 등을 의미한다.

6. 1과 같은 본 발명을 더욱 상세히 설명하면 다음과 같다.

## II 단계) 속합반응

반응식 1&gt;



rtner, H. E., *Organic Reaction*, **3**, 198~240 (1946); Plucker, J., Amstutz, E., *J. Am. Chem. Soc.*, **62**, 1512~1513 (1940); Niederl, J. B., Ziering, A., *J. Am. Chem. Soc.*, **62**, 885~886 (1942); Schollkopf, V. U., Schroder, R., *Angew. Chem.*, **85**, 402~403 (1973); McKillop, A., Swann, B., Taylor, E. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 3340~3343 (1973)에 의해 제조할 수 있다.

본 발명의 제1단계는 화학식 2의 *O*-히드록시벤잘데히드 화합물을 화학식 3의 페닐 세테이트 화합물과 축합반응시켜서 화학식 4의  $\alpha$ -페닐-시나메이트 화합물을 제조하는 것이다. 본 발명은 화학식 2 화합물의 *O*-히드록시기를 적절한 보호기로 보호하여 화학식 3의 화합물과 반응시킬 수 있으며, *O*-히드록시기 보호기로는 벤조일클로라이드 (Benzoyl Chloride), 피발로일클로라이드 (Pivaloyl Chloride), 메톡시카르보닐클



라이드 (Methoxycarbonyl Chloride), 트리메틸실릴클로라이드 (Trimethylsilyl Chloride) 등으로부터 선택하여 사용할 수 있다. 본 발명에서 상기와 같은 보호기로 호된 *O*-히드록시벤자알데히드 화합물을 사용하면 제1단계 축합반응시 염기의 사용을 줄일 수 있고, 반응수율을 높일 수 있다.

≡ 발명에서 제1단계 축합반응은 화학식 3 화합물을 염기가 가해진

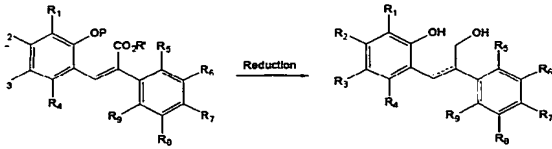
F (Tetrahydrofuran) 나 디에틸에테르와 같은 용매에 녹이고 0℃ 이하의 저온에서 반시켜서 이놀레이트 (Enolate)를 형성한 다음 화학식 2의 *O*-히드록시벤자알데히드 화합물과 반응시킨다. 이 때, 상기 염기로는 LDA (Lithium diisopropylamide), Lithium 1,1,3,3,3-hexamethyldisilazide, NaNH<sub>2</sub>, KO<sup>t</sup>Bu 등을 사용할 수 있다.

한편 본 발명에서 제1단계 축합반응은 화학식 3의 페닐 아세테이트 화합물 대신에 페닐 아세토니트릴 화합물을 사용하여 온화한 조건에서 축합반응을 할 수 있으나, 축반응에서 얻어진 α-페닐-아크릴로니트릴 화합물을 다음 단계인 환원반응에 앞서 수분해를 하여야하는 번거로움이 있다.

## ≡ 2단계) 환원반응

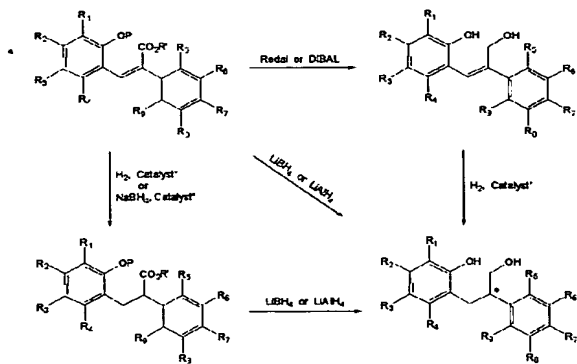
≡ 발명의 제2단계 제조방법은 제 1단계에서 제조된 화학식 4의 α-페닐-시나메이트 화합물을 환원반응시켜 상기 화학식 5a 또는 화학식 5b로 표시되는 화학식 5 화합물 제조하는 방법에 관한 것이다 (반응식 2).

반응식 2>



! 발명의 환원반응은 하기의 대략적인 반응도식으로 나타내었다.

! 발명의 환원반응은 화학식 4로 표시되는  $\alpha$ -페닐-시나메이트 화합물의 에스테르를 알콜기로 환원시켜서 화학식 5a 화합물을 제조하거나, 화학식 4 화합물의 올레 이중결합을 에스테르기와 함께 환원시키거나 화학식 4 화합물의 올레핀 이중결합 환원시킨 후 에스테르기를 알콜기로 환원시켜서 화학식 5a 화합물을 제조할 수 있으며, 또한 화학식 5a 화합물을 수소첨가 반응조건을 사용하여 화학식 5b 화합물을 조할 수 있다.



발명의 환원반응에 있어서, 화학식 4의  $\alpha$ -페닐-시나메이트 화합물의 에스테르기를 알콜기로 환원시켜 화학식 5a 화합물을 제조할 때는 환원제로서 DiBAL,

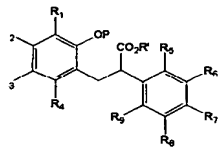
H(CHMeEt), LiBH(CHMeEt)<sub>3</sub>, NaAlH<sub>2</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe)<sub>2</sub>, LiAlH<sub>2</sub>(OEt)<sub>2</sub> 등을 사용한다.

한 본 발명은 화학식 4 화합물의 에스테르기와 올레핀 이중 결합을 함께 환원시켜 화학식 5b 화합물을 제조할 수 있고, 화학식 4 화합물의 올레핀 이중 결합과 에스테르기의 환원반응을 별도로 진행시킬 수 있는데, 이 때 화학식 4 화합물의 에스테르와 올레핀 이중 결합을 함께 환원시켜 화학식 5b 화합물을 제조하는 경우 또는 화학식 4 화합물의 올레핀 이중 결합을 환원시킨 후 화학식 6으로 표시되는 화합물을 환원시켜서 화학식 5b 화합물을 제조하는 경우에는 환원제로서 LiAlH<sub>4</sub>, NaAlH<sub>4</sub>, BH<sub>4</sub>, LiBEt<sub>3</sub> 등을 사용한다.

•

본 발명은 화학식 4 화합물의 올레핀 이중 결합을 환원시켜 제조되는 하기 화학식 6 화합물은 두이산 촉매의 도움을 받는 조건에서  $\text{NaBH}_4$  또는  $\text{LiBH}_4$  등을 사용하거나 니켈(Ni), 팔라듐(Pd), 백금(Pt), 루테튬(Ru), 로듐(Rh) 등과 같은 촉매를 사용하여 수득 첨가하는 환원반응 조건을 사용하며, 화학식 5a의 화합물의 올레핀 이중 결합을 환원시켜 화학식 5b 화합물을 제조하는 환원반응에도 수소첨가 반응조건을 사용한다. 특히, 본 발명에 있어서 올레핀 이중 결합을 환원시키는 환원반응은 상기의 촉매에 결합한 키랄(Chiral) 리간드를 사용함으로써 이소플라반의 3번 위치에서의 입체선택 수소화 반응이 가능하다.

화학식 6>



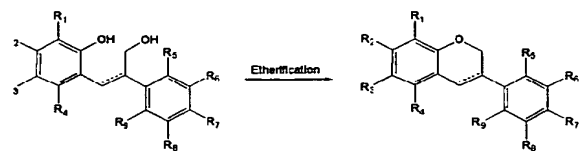
여기서 치환기  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  및  $R'$ 는 상기에서 정의된 바와 같다.

### II 3단계) 에테르화 반응

본 발명의 제3단계 제조방법은 상기 제2단계에서 제조된 화학식 5 화합물을 에테르 리플 형성하는 에테르화 반응을 시켜서 본 발명에서 목적하는 상기 화학식 1a 또는

화학식 1b로 표시되는 상기 화학식 1 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다 (반응식

반응식 3>



! 발명의 에테르화 반응은 널리 알려진 일반적인 미츠노브 반응 조건 (디에틸아조디르복실레이트 (DEAD), 트리페닐포스핀 (PPh<sub>3</sub>))에서 쉽게 진행할 수 있으며, 또는, 화학식 5 화합물을 염기 존재하에서 염화메탄설펜 (MeSO<sub>2</sub>Cl)이나 염화톨루엔설펜 (TolSO<sub>2</sub>) 등과 반응시켜서 화학식 5 화합물의 1차 알코올의 메실레이트 (Mesylate) 또는 토실이트 (Tosylate) 유도체를 형성한 다음, 이를 수산화나트륨이나 수산화칼륨 등과 같이 염기와 다시 처리함으로써 에테르화 반응을 진행할 수도 있다.

이하, 본 발명을 하기의 실시예를 통하여 보다 상세하게 설명하기로 하나, 본 발명 하기의 실시예만으로 한정되는 것은 아니다.

#### II> 5-벤조일옥시-2,2-디메틸-6-포밀-2H-1-벤조피란의 제조

클라크 등 (Clarke, D., Crombie, L., Whiting, D. A)의 방법 (J.Chem., Chem.

mm., 1973, 580p-582p)에 따라 제조한 2,2-디메틸-6-포밀-5-히드록시-2

1-벤조피란 2.04g (10.0mmol)을 벤조일클로라이드 (BzCl) 1.48g (10.5mmol)와 함께 아  
몬 30ml에 녹인 후, 탄산칼륨 (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) 1.38g (10.0mmol)을 넣고 3시간 동안 세차게  
반시킨다. 반응용액을 여과하여 고체를 제거한 다음 여과된 용액을 감압증류하여  
축시킨다. 이간 에틸아세테이트 50ml를 사용하여 용해시킨 후 소금물로 세척하여  
에틸 아세테이트층을 얻고, 에틸 아세테이트 층을 무수망초로 처리하여 건조시키고  
압 증류하여 농축시켜서 5-벤조일옥시-2,2-디메틸-6-포밀-2#1-벤조피란  
08g (10.0mmol)을 얻었다.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 9.92 (s, 1H) , 8.25 (d, 2H) , 7.71 (d, 2H) , 7.70 (t, 1H) , 7.55 (t,  
), 6.83 (d, 1H) , 6.38 (d, 1H) , 5.69 (d, 1H) , 1.49 (s, 6H)

II조예 2> 5-피발로일옥시-2,2-디메틸-6-포밀-2#1-벤조피란의 제조

3기 제조예 1과 같이 제조한 2,2-디메틸-6-포밀-5-히드록시-2#1-벤조피란  
04g (10.0mmol)을 피발로일클로라이드 1.3g (10.5mmol)과 함께 아세톤 30ml에 녹여  
기 제조예 1과 같은 방법으로 5-피발로일옥시-2,2-디메틸-6-포밀-2#1-벤조피란  
88g (10.0mmol)을 얻었다.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 9.85 (s, 1H) , 7.65 (d, 1H) , 6.77 (d, 1H) , 6.29 (d, 1H) , 5.71 (d,  
), 1.47 (s, 6H) , 1.44 (s, 9H)

II조예 3> 2,4-디벤질옥시페닐아세트산 메틸 에스테르의 제조

2',4'-디펜질옥시아세토페논 3.32g (10.0mmol)을 메탄올 50ml에 녹이고 과염소산 5ml를 천천히 가한다. 반응용액을 세차게 교반시키면서 질산탈륨 수화물 ( $\text{Ti}(\text{NO}_3)_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ) 55g (12.5mmol)을 30분간 천천히 가하고 상온에서 5시간 더 세차게 교반시킨다. 반응용액을 여과하고서 여과액을 농축한 다음, 농축액에 에틸아세테이트 50ml를 가하여 잘 녹인다. 이 용액을 50ml의 소금물로 두차례 씻어준 다음, 에틸아세테이트층을 무수망초로 건조하여 감압증류하여 농축시켜서 2,4-디펜질옥시페닐아세트산 메틸스테르 3.15g (8.7mmol)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.3~7.5 (b, 10H), 7.11 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.54 (dd, 1H),

0.3 (s, 4H), 3.63 (s, 3H), 3.61 (s, 2H)

#### II조예 4> 2,4-디메톡시페닐아세트산 메틸 에스테르의 제조

2',4'-디메톡시아세토페논 9.0g (50mmol)을 메탄올 80ml에 녹여 제조예 3과 같은 방법으로 2',4'-디메톡시페닐아세트산 메틸 에스테르 9.7g (46mmol)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.3~7.5 (b, 10H), 7.11 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.54 (d, 1H), 5.03 (s,

), 3.63 (s, 3H), 3.61 (s, 2H)

#### II조예 5> (2,4-디(메톡시메톡시)페닐)아세트산 메틸 에스테르의 제조

2',4'-디히드록시아세토페논 7.61g (50.0mmol)과 디이소프로필에틸아민 1.2g (110mmol)의 혼합용액을 얼음 중탕하에서 메카니컬 교반기를 사용하여 세차게 어주면서 메톡시메틸클로라이드 8.85g (110mmol)을 30분동안 천천히 가한다. 반응혼

물로부터 얼음중탕을 제거하고 상온에서 3시간 세차게 교반시킨다. 수산화나트륨 8g (0.12mol)을 톨 20ml에 녹인 다음, 반응혼합물을 세차게 교반시키면서 준비한 수화나트륨 수용액을 30분동안 천천히 가한다. 유기층을 분리한 다음 이혼 진공증류하여 2',4'-디 (메톡시메톡시) 아세트페논 10.9g (45.4mmol)을 얻었다 (b.p: 145~077/0.4mmHg). 이혼 사용하여 제조에 3과 같은 방법으로 2',4'-디 (메톡시메톡시) 페아세트산 메틸 에스테르를 얻었다.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.09 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.67 (dd, 1H), 5.17 (s, 2H), 5.15 (s, ), 3.68 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.45 (s, 3H)

#### II조예 6> 2,2-디메틸-6-포밀-5-히드록시디히드로벤조피란의 제조

클라크 등 (Clarke, D., Crombie, L., Whiting, D. A)의 방법 (J.Chem., Chem. mm., 1973, 580p-582p)에 따라 제조된 2,2-디메틸-6-포밀-5-히드록시-2H-1-벤조피 2.04g (10.0mmol)을 메탄올 15ml에 녹이고 5% Pd/C 50mg을 가한다. 반응용기에 수 풍선을 달고서 용기의 내부를 수소로 완전히 교환한 상태에서 10시간동안 세차게 반시킨다. 반응용액을 여과한 다음 여과액을 농축시켜서 2,2-디메틸-6-포밀-5-히드 시디히드로벤조피란 2.06g (10.0mmol)을 얻었다.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 9.65 (s, 1H), 7.27 (d, 1H), 6.43 (d, 1H), 2.69 (t, 2H), 1.83 (t, ), 1.36 (s, 6H)

#### III시예 1> 2',4'-디벤질글라브리딘의 제조



II 1단계 :

1.0M LDA THF 용액 12ml를 -78℃의 드라이아이스 아세톤 중탕 하에서 냉각시킨다.

조제 3에서 제조된 2,4-디벤질옥시페닐아세트산 메틸 에스테르 3.62g (10.0mmol)을 F 5ml에 용해시킨 후 상기에서 준비한 1.0M LDA THF 용액에 10분동안 천천히 가하 30분간 교반시킨다. 별도로 제조예 1에서 제조된

벤조일옥시-2,2-디메틸-6-포밀-2#1-벤조피란 3.08g (10.0mmol) 을 THF 5ml에 용해시 용액을 앞서 준비한 반응용액으로 10분에 걸쳐서 천천히 가하고 30분간 더 교반시 후, 이 용액에 소금물 100ml를 넣고 상온에서 30분간 세차게 교반시켜서 유기층을 분리한 다음 물층을 50ml의 에틸아세테이트로 한번 더 추출한다. 앞서 분리한 유기 과 합쳐서 무수망초로 처리하여 건조한 다음 감압증류하여 농축한다. 이 농축액을 리카겔을 사용하여 크로마토그래피하여 2-(2,4-디벤질옥시페닐)-3-(2,2-디메틸-5-드록시-2#1-벤조피란-6-일)아크릴산 메틸 에스테르 4.85g (8.85mmol)을 얻었다.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.81 (s, 1H) , 7.2~7.5 (b, 10H) , 6.94 (d, 1H) , 6.70 (d, 1H) , 6.63 (s, 1H) , 6.56 (d, 1H) , 6.50 (d, 1H) , 5.54 (d, 1H) , 5.00 (s, 4H) , 3.70 (s, 3H) , 1.39 (s, 3H) .

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 171.56, 160.18, 157.30, 154.72, 150.27, 136.63, 135.64, 131.77, 130.15, 128.73, 128.56, 128.43, 128.05, 127.75, 127.65, 127.57, 117.61, 116.55, 114.97, 109.54, 109.08, 106.23, 105.78, 100.94, 76.15, 52.26, 27.87.

Mass (APCI) : 549 (M+1) , 517

II 2단계:

3기 제 1단계에서 수득된 2-(2,4-디벤질옥시페닐)-3-(2,2-디메틸-5-히드록시-2H-1-조피란-6-일)아크릴산 메틸 에스테르 2.74g (5.0mmol)을 THF 20ml에 녹이고 LiBH<sub>4</sub> 용액 15ml를 가하고 5시간동안 환류시켰다. 반응용액을 얼음중탕으로 냉각시킨 후, 1N HCl 20ml를 천천히 가하고 에틸아세테이트 50ml를 사용하여 추출하였다. 유기층을 무수망초를 사용하여 건조한 다음, 감압증류하여 농축하고 실리카겔을 사용하여 크로마토그래피하여 2-(2,4-디벤질옥시페닐)-3-(2,2-디메틸-5-히드록시-2H-1-벤조피-6일)프로판-1-올 1.22g (2.34mmol)을 얻었다.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.2~7.5 (b, 10H), 7.15 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.67 (m, 2H), 6.30 (d, 1H), 5.55 (d, 1H), 5.06 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 3.81 (dd, 1H), 3.70 (dd, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.08 (dd, 1H), 2.67 (dd, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.40 (s, 3H)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 158.65, 156.72, 152.35, 150.94, 136.81, 136.21, 130.73, 8.78, 128.71, 128.59, 128.23, 128.02, 127.56, 127.52, 127.20, 123.94, 117.99, 7.55, 110.24, 108.41, 105.59, 100.96, 75.47, 70.45, 70.15, 63.39, 41.89, 31.50, 27.87, 27.56.

Mass (APCI): 523 (M+1), 505

녹는점: 63~65℃

II 3단계:

3기 제 2단계에서 제조된 2-(2,4-디벤질옥시페닐)-3-(2,2-디메틸-5-히드록시-2H-1-  
조피란-6일)프로판-1-올 1.22g (2.34mmol) 을 THF 10ml에 녹인 용액으로 트리페닐포  
핀 (Ph<sub>3</sub>P) 0.919g (3.51mmol)을 가하고 상온에서 디에틸아조디카르복실레이트 (DEAD)  
투엔 1.0M 용액 3.0ml을 천천히 가하고 1시간동안 세차게 교반시킨다. 반응용액을  
압증류하여 농축한 다음 이를 실리카겔을 사용하여 크로마토그래피하여 디벤질글라  
리딘 0.97g (1.9mmol)을 얻었다.

이렇게 제조된 2',4'-디벤질글라브리딘은 감초뿌리에서 추출한 천연의 글라브리딘을  
질글로라이드와 반응시켜 합성한 2',4'-디벤질글라브리딘의 NMR 스펙트럼과 정확  
일치하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.2-7.5 (b, 10H) , 7.03 (d, 1H) , 6.81 (d, 1H) , 6.64 (d, 1H) , 6.62 (s,  
) , 6.54 (d, 1H) , 6.36 (d, 1H) , 5.55 (d, 1H) , 5.06 (s, 2H) , 5.01 (s, 2H) , 4.36 (dd,  
) , 4.02 (dd, 1H) , 3.67 (m, 1H) , 2.82 (dd, 1H) , 2.80 (dd, 1H) , 1.42 (s, 3H) ,  
40 (s, 3H) .

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 158.68, 157.22, 151.79, 149.79, 136.87, 136.78, 129.13,  
8.78, 128.57, 127.98, 127.86, 127.68, 127.48, 127.09, 122.54, 116.94, 114.40,  
9.81, 108.55, 105.62, 100.74, 75.51, 70.12, 70.05, 31.29, 30.67, 29.65,  
.75, 27.54.

ass (ApCl) : 505 (M+1)

3시에 2> 2',4'-디메틸글라브리딘의 제조

II 1단계 :

II조에 4에서 제조된 2',4'-디메톡시페닐아세트산 메틸 에스테르 2.10g (10.0mmol) 과

II조에 2에서 제조된 5-피발로일옥시-2,2-디메틸-6-포말-2H-1-벤조피란

88g (10.0mmol)을 준비하여 실시예 1과 같은 방법으로 처리하여 2-(2,4-디메톡시페

)-3-(2,2-디메틸-5-히도옥시-2H-1-벤조피란-6-일)아크릴산 메틸 에스테르

61g (9.1mmol)을 얻었다.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.83 (s, 1H) , 6.90 (d, 1H) , 6.69 (d, 1H) , 6.57 (d, 1H) , 6.40 (dd,

) , 6.20 (d, 1H) , 5.52 (d, 1H) , 3.80 (s, 3H) , 3.75 (s, 3H) , 3.74 (s, 3H) , 1.38 (s,

) .

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 169.23, 160.87, 158.24, 154.57, 150.65, 142.07, 135.67,

1.42, 129.91, 128.57, 127.79, 117.27, 116.49, 115.15, 109.48, 108.82, 104.85,

.83, 75.96, 55.48, 55.15, 27.72.

ass (ApCl) : 397 (M<sup>+</sup>1) , 365

녹는점 : 82~84℃

II 2단계 :

상기 제 1단계에서 수득된 2-(2,4-디메톡시페닐)-3-(2,2-디메틸-5-히도옥시-2H-1-벤

조피란-6-일)아크릴산 메틸 에스테르 3.61g (9.1mmol)을 35ml의 1,4-디옥산에 녹이고

BH<sub>4</sub> 1.0M THF 용액 10ml를 가하고 상온에서 5시간동안 교반시켰다. 반응용액을 얼

중탕으로 냉각시킨 후, 1N HCl 20ml를 천천히 가하고 에틸아세테이트 50ml를 사용

여 추출하였다. 유기층을 무수망초를 사용하여 건조한 다음, 감압증류하여 농축하  
여 실리카겔을 사용하여 크로마토그래피하여 2-(2,4-디메톡시페닐)-3-(2,2-디메틸-5-  
도톡시-2H-1-벤조피란-6-일)프로파노익산 메틸 에스테르 2.26g (5.7mmol)을 얻었다.  
H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.83 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.47 (s, 1H),  
4.6 (d, 1H), 6.30 (d, 1H), 5.57 (d, 1H), 4.11 (dd, 1H), 3.80 (s, 6H), 3.65 (s, 3H),  
1.6 (dd, 1H), 3.28 (dd, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.40 (s, 3H).  
13C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 177.44, 160.14, 157.17, 152.50, 150.34, 130.71, 128.59,  
8.30, 120.38, 118.13, 117.58, 110.65, 108.53, 104.50, 98.97, 75.50, 55.55,  
.34, 52.61, 47.06, 32.82, 27.85, 27.61.  
mass (APCI) : 399 (M+1), 367, 339  
녹는점 : 64~67℃

상기에서 수득된 2-(2,4-디메톡시페닐)-3-(2,2-디메틸-5-히도톡시-2H-1-벤조피란-6-  
일)프로파노익산 메틸 에스테르 2.26g (5.7mmol)을 THF 10ml에 녹이고 얼음 중탕 하에  
냉각시킨 상태에서 LiAlH<sub>4</sub> 0.24g (6.0mmol)을 천천히 가한다. 반응 용액을 상온으  
로 가열하고 1시간 더 세차게 교반시킨다. 반응 용액으로 물 0.3ml를 가하고 세차게  
교반시킨 후, 15% NaOH 수용액 0.3ml를 가하고 다시 10분 더 세차게 교반시킨  
다음 물 1.0ml를 가한다. 반응 용액을 여과한 후 여과액을 감압 농축하여 실리카겔  
을 사용하여 크로마토그래피하여

(2,4-디메톡시페닐)-3-(2,2-디메틸-5-히도독시-2H-1-벤조피란-6-일)프로판-1-올

44g (3.9mmol)을 얻었다.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.15 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.48 (dd, 1H), 6.32 (d, 1H), 5.57 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.78 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.01 (dd, 1H), 2.67 (dd, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.41 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 159.60, 157.61, 152.44, 150.93, 130.69, 128.76, 128.46, 118.06, 117.55, 110.28, 108.42, 104.28, 99.07, 75.53, 63.32, 55.53, 39.41, 30.90, 27.83, 27.63.

MS (APCI): 371 (M+1), 353

녹는점: 103~104℃

II 3단계 :

HF 20ml에 NaH (50%) 0.50g (10.0mmol)을 넣고 상기 제 2단계에서 수득된 2-(2,4-디

톡시페닐)-3-(2,2-디메틸-5-히도독시-2H-1-벤조피란-6-일)프로판-1-올

44g (3.9mmol)을 THF 5ml에 녹여서 천천히 가한다. 이 반응용액으로 p-톨루엔설포닐

로라이드 (TsCl) 0.82g (4.3mmol)을 넣고 상온에서 1시간동안 세차게 교반시킨 다음,

이 반응용액의 온도를 올려서 2시간 환류시킨다. 반응용액을 감압 증류하여 농축한

다음 이를 실리카겔을 사용하여 크로마토그래피하여 디메틸글라브리딘

953g (2.7mmol)을 얻었다.

이렇게 제조된 2',4'-디메틸글라브리딘은 감초뿌리에서 추출한 천연의 글라브리딘을 7메틸셀룰로오스와 반응시켜 얻은 2',4'-디메틸글라브리딘의 NMR 스펙트럼과 정확히 일치하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.02 (d, 1H) , 6.82 (d, 1H) , 6.65 (d, 1H) , 6.48 (s, 1H) , 6.45 (d, 1H) , 6.36 (d, 1H) , 5.55 (d, 1H) , 4.34 (dd, 1H) , 3.98 (t, 1H) , 3.80 (s, 6H) , 3.56 (m, 1H) , 2.96 (dd, 1H) , 2.82 (dd, 1H) , 1.43 (s, 3H) , 1.41 (s, 3H) .

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 159.64, 158.27, 151.81, 149.77, 129.15, 128.82, 127.52, 116.97, 114.51, 109.84, 108.55, 104.09, 98.67, 75.50, 70.19, 55.32, 31.47, 30.58, 27.76, 27.48.

MS (APCI) : 353 (M<sup>+</sup>1)

녹는점 : 97~98℃

### 실시예 3> 2',4'-디 (메톡시메틸)글라브리딘 및 글라브리딘의 제조

II 1단계:

II조에 5에서 제조된 2',4'-디 (메톡시메톡시) 페닐아세트산 메틸 에스테르 70g (10.0mmol) 을 실시예 1과 같은 방법으로 처리하여 2- (2',4'-디 (메톡시메톡시) 페닐) -3- (2,2-디메틸-5-히드록시-2H-1-벤조피란-6-일) 아크릴산 메틸 에스테르 46g (7.6mmol) 을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.81 (s, 1H) , 6.90 (d, 1H) , 6.86 (d, 1H) , 6.71 (d, 1H) , 6.61 (dd, 1H) , 6.53 (d, 1H) , 6.22 (d, 1H) , 5.53 (d, 1H) , 5.16 (s, 2H) , 5.08 (s, 2H) , 3.76 (s, 3H) , 3.49 (s, 3H) , 3.38 (s, 3H) , 1.39 (s, 6H) .

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 169.03, 158.55, 155.97, 154.78, 150.49, 135.81, 131.53, 128.80, 128.03, 119.21, 116.40, 114.91, 109.46, 109.39, 109.07, 104.00, 94.52, 84.52, 76.10, 56.15, 56.01, 52.26, 27.82 .

mass (APCI) : 457 (M+1) , 425, 393

녹는점 : 119~122℃

II 2단계:

상기 제 1단계에서 수득된 2-(2',4'-디(메톡시메톡시)페닐)-3-(2,2-디메틸-5-히드록시-2H-1-벤조피란-6-일)아크릴산 메틸 에스테르 3.46g (7.6mmol)을 실시예 1과 같은 방법으로 처리하여 2-(2',4'-디(메톡시메톡시)페닐)-3-(2,2-디메틸-5-히드록시-2H-1-벤조피란-6-일)프로판-1-올 1.41g (3.27mmol)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.66 (b, 1H) , 7.16 (d, 1H) , 6.84 (d, 1H) , 6.79 (d, 1H) , 6.72 (d, 1H) , 6.68 (dd, 1H) , 6.32 (d, 1H) , 5.20 (s, 2H) , 5.15 (s, 2H) , 3.78 (b, 2H) , 3.47 (s, 3H) , 3.29 (m, 1H) , 3.02 (dd, 1H) , 2.70 (dd, 1H) , 1.42 (s, 3H) , 1.41 (s, 3H) .

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 159.95, 155.22, 152.43, 150.84, 130.61, 128.78, 128.44, 117.92, 117.46, 110.26, 108.82, 104.46, 103.58, 94.67, 94.51, 75.50, 56.36, 56.04, 41.29, 30.81, 27.80, 27.57 .



ass (ApCl) : 431 (M+1) . 399 . 381

### 11 3단계 :

3) 제 2단계에서 수득된 2-(2',4'-디(메톡시메톡시)페닐)-3-(2,2-디메틸-5-히드록시-2H-벤조피란-6-일)프로판-1-올 1.41g (3.27mmol)을 THF 10ml에 녹인 용액으로 트페닐포스핀 (Ph<sub>3</sub>P) 0.919g (3.51mmol)을 가하고 상온에서 디에틸아조디카르복실레이트 (DEAD) 1.0M 클로렌 용액 3.5ml를 천천히 가하고 1시간동안 세차게 교반시킨다. 반용액을 감압증류하여 농축한 다음 이산화규소를 사용하여 크로마토그래피하여 4'-디(메톡시메틸)글라브리딘 1.10g (2.68mmol)을 얻었다.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.03 (d, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.36 (d, 1H), 5.56 (d, 1H), 5.20 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.36 (dd, 1H), 4.00 (t, 1H), 3.6 (m, 1H), 3.48 (s, 6H), 2.97 (dd, 1H), 2.84 (dd, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.41 (s, 3H).

<sup>3</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 157.05, 155.83, 151.88, 149.71, 129.16, 128.94, 127.66,  
3.54, 116.90, 114.39, 109.87, 108.86, 108.65, 103.46, 94.54, 94.46, 75.55,  
.19, 56.21, 56.06, 31.64, 30.76, 27.78, 27.49.

ass (ApCI) : 413 (M+1) , 381

녹는점: 74~75℃

II 4단계 :

3기 제 3단계에서 수득된 2',4'-디(메톡시페틸)글라브리딘 0.412g (1.0mmol)을 이소프로판올 5ml에 녹이고 진한 염산 0.1ml를 가하여 상온에서 5시간동안 교반시켰다. 반응액을 감압증류하여 농축시킨 다음 이득 실리카겔에서 크로마토그래피하여 글라브리딘 0.265g (0.82mmol)을 얻었다. 이는 감초에서 추출한 천연 글라브리딘의 NMR 스펙트럼과 정확히 일치하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 6.94 (d, 1H) , 6.82 (d, 1H) , 6.65 (d, 1H) , 6.38 (dd, 1H) , 6.37 (d, 1H) , 6.31 (d, 1H) , 5.56 (d, 1H) , 5.20 (b, 1H) , 4.37 (dd, 1H) , 4.02 (t, 1H) , 3.48 (m, 1H) , 2.84 (dd, 1H) , 1.43 (s, 3H) , 1.41 (s, 3H) .

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 155.25, 154.44, 151.91, 149.75, 129.18, 128.95, 128.41, 128.01, 116.95, 114.32, 109.93, 108.73, 107.98, 103.11, 75.62, 70.00, 31.70, 31.61, 27.79, 27.55.

MS (APCI) : 325 (M+1)

#### 실시예 4 > 2',4'-디벤질디히드로글라브리딘의 제조

II조에 6에서 제조된 2,2-디메틸-6-포말-5-히드록시디히드로벤조피란을 사용하여 제1예의 1의 방법에 준하여 제조된 5-벤조일옥시-2,2-디메틸-6-포말-2H-1-디히드로벤조피란 및 제조예 3에서 제조된 (2,4-디벤질옥시페닐)아세트산 메틸 에스테르를 사용하여 실시예 1의 방법에 따라 2',4'-디벤질디히드로글라브리딘을 제조하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.30~7.45 (m, 10H) , 7.04 (d, 1H) , 6.83 (d, 1H) , 6.63 (d, 1H) , 6.56 (dd, 1H) , 6.38 (d, 1H) , 5.07 (s, 2H) , 5.02 (s, 2H) , 4.38 (dd, 1H) , 4.01 (t, 1H) ,

63 (m, 1H) , 2.98 (dd, 1H) , 2.87 (dd, 1H) , 2.63 (t, 2H) , 1.77 (t, 2H) , 1.33 (s, 3H) ,  
32 (s, 3H) .

#### 발명의 효과】

I상에서 설명한 바와 같이 본 발명은 상기 화학식 2 화합물과 상기 화학식 3 화합  
을 염기 존재 하에서 반응시켜 상기 화학식 4 화합물을 얻는 제1단계: 상기 화학식  
화합물을 환원조건 하에서 반응시켜 상기 화학식 5a 또는 화학식 5b로 표시되는  
기 화학식 5 화합물을 얻는 제2단계: 상기 화학식 5 화합물을 에테르화 반응조건  
에서 반응시켜 상기 화학식 1a 또는 화학식 1b로 표시되는 상기 화학식 1 화합물을  
조하는 제3단계를 포함하는 상기 화학식 1로 표시되는 이소플라빈 또는 이소플라벤  
도체를 제조하는 방법을 제공함으로써, 기존에 감소로부터 복잡한 추출과정을 거쳐  
만 제조 가능하였던 이소플라빈 또는 이소플라벤 유도체들 보다 효과적으로 수득할  
수 있게 되어 항산화효과 및 자외선 차단 효과와 같은 다양한 생리활성효과가 있는  
소플라빈 유도체와 이소플라벤 유도체를 공업적으로 생산 가능하도록 한 발명이다.

특허청구범위]

영구항 1]

하기 화학식 2 화합물과 하기 화학식 3 화합물을 염기 존재 하에서 축합반응시켜 하

화학식 4 화합물을 얻는 제1단계:

하기 화학식 4 화합물을 환원반응 조건하에서 반응시켜 하기 화학식 5a 또는 화학

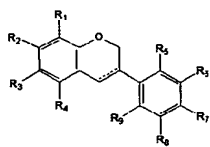
5b로 표시되는 하기 화학식 5 화합물을 얻는 제2단계:

하기 화학식 5 화합물을 에테르화 반응조건하에서 반응시켜 하기 화학식 1a 또는 화

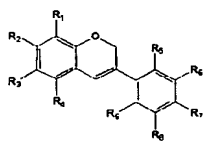
식 1b로 표시되는 하기 화학식 1 화합물을 제조하는 제3단계:

를 포함하는 하기 화학식 1로 표시되는 이소플라반 또는 이소플라벤 유도체의 제조  
법.

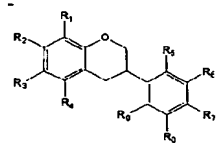
화학식 1>



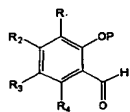
화학식 1a>



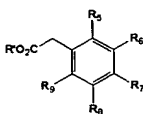
화학식 1b>



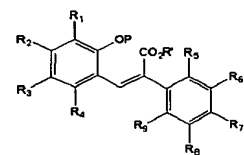
화학식 2>



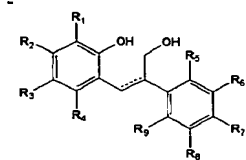
화학식 3>



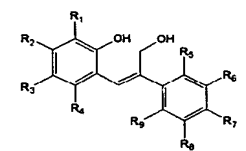
화학식 4>



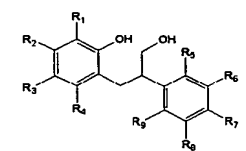
화학식 5>



화학식 5a>



화학식 5b>



상기 화학식 1 내지 5에서의 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>는 각각 독립적으로 수소, 수산기, 할로젠, 탄소수 1~20의 알킬기, 알켄기, 알킨기, 할로알킬기, 알콕시, 알콕시 알킬기, 알킬옥시기, 알킨일옥시기, 알킬카르보닐옥시기, 알켄일카르보닐시기, 알킨일카르보닐옥시기, NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>로 일반화되는 아민기, R<sub>10</sub>NCOR<sub>11</sub>로 일반화되

아미드기, 니크로기, 시안기, 탄소 1~20의 알킬머캅토기, 알켄일머캅토기, 알킨일  
 캅토기, 페닐기, 치환된 페닐기, 벤질기, 치환된 벤질기란 의미하며, 또한 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>,  
 , R<sub>4</sub>에서 또는 R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> 중 서로 이웃하는 두 개가 동시에 -OCH<sub>2</sub>O-,  
 CH<sub>2</sub>S-, -OCO<sub>2</sub>-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -OCH<sub>2</sub>S-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -OCH<sub>2</sub>CH=CH-,  
 CMe<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -OCMe<sub>2</sub>CH=CH-, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S-, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -SCH<sub>2</sub>CH=CH-,  
 CMe<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -SCMe<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -SCMe<sub>2</sub>CH=CH-, 벤젠고리, 퓨란고리, 인돌고리, 피리  
 고리를 형성하는 경우를 의미한다.

화학식 3의 R'와 치환기 R<sub>10</sub> 또는 R<sub>11</sub>은 일반적으로 수소, 탄소수 1~20의 알킬기,  
 켄기, 알킨기, 할로알킬기, 알콕시 알킬기 등을 의미한다.

#### 영구항 2]

II 1항에 있어서, 상기 화학식 2의 *O*-히드록시벤자알데히드 화합물은 *O*-히드록시기  
 벤조일클로라이드 (Benzoyl Chloride), 피발로일클로라이드 (Pivaloyl Chloride),  
 메톡카르보닐클로라이드 (Methoxycarbonyl Chloride), 트리메틸실릴클로라이드  
 trimethylsilyl Chloride) 등으로부터 선택된 보호기로 보호된 것을 특징으로 하는  
 기 화학식 1 화합물의 제조방법.

#### 영구항 3]

II 1항 내지 제2항에 있어서, 상기 제1단계에서 상기 염기는 LDA, NaNH<sub>2</sub>, KO<sup>t</sup>Bu 중  
 택된 어느 하나임을 특징으로 하는 상기 화학식 1 화합물의 제조방법.

3구항 4]

3 3항에 있어서, 상기 화학식 3 화합물과 상기 화학식 2 화합물의 반응은 0℃이하 저온에서 수행됨을 특징으로 하는 상기 화학식 1 화합물의 제조방법.

3구항 5]

3 1항에 있어서, 제2단계 환원반응은 환원제로서 DiBAL, KBH(CHMeEt),

BH(CHMeEt)<sub>3</sub>, NaAlH<sub>2</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe)<sub>2</sub>, LiAlH<sub>2</sub>(OEt)<sub>2</sub>를 사용하여 상기 화학식 4의 α-닐-시나메이트 화합물의 에스테르기만을 알콕기로 환원시킨 상기 화학식 5a 화합물 제조함을 특징으로 하는 상기 화학식 1a 화합물의 제조방법.

3구항 6]

3 5항에 있어서, 상기 화학식 5a 화합물을 니켈(Ni), 팔라듐(Pd), 백금(Pt), 루테튬(Ru), 로듐(Rh) 등과 같은 촉매를 사용하여 수소원 첨가하는 환원반응조건하에서 상기 화학식 5b의 화합물을 제조함을 특징으로 하는 상기 화학식 1b 화합물의 제조방법.

3구항 7]

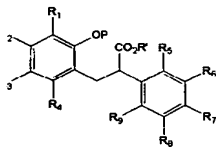
3 1항에 있어서, 제2단계 환원반응은 환원제로서 LiAlH<sub>4</sub>, NaAlH<sub>4</sub>, LiBH<sub>4</sub>, LiBEt<sub>3</sub>를 사용하는 반응조건하에서 상기 화학식 4 화합물의 에스테르기와 올레핀 이중 결합을 함께 환원시켜 상기 화학식 5b의 화합물을 제조함을 특징으로 하는 상기 화학식 1b 화합물의 제조방법.



부구항 8]

제 1항에 있어서, 제2단계 환원반응은 루이산 촉매반응의 조건하에서  $\text{NaBH}_4$  또는  $\text{BH}_3$  등을 사용하거나 니켈 (Ni), 팔라듐 (Pd), 백금 (Pt), 루테튬 (Lu), 로듐 (Rh) 등과 같은 촉매를 사용하는 수소첨가 반응조건하에서 상기 화학식 4 화합물의 올레핀 이 결합을 환원시켜 하기 화학식 6 화합물을 제조한 후, 환원제로서  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{NaAlH}_4$ ,  $\text{BH}_3$ ,  $\text{LiBEt}_3\text{H}$  사용하여 상기 화학식 4 화합물의 에스테르기를 환원시켜 상기 화학식 5b의 화합물을 제조함을 특징으로 하는 상기 화학식 1b 화합물의 제조방법.

<화학식 6>

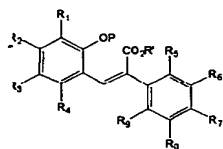


여기서 치환기 R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9 및 R'는 상기 제1항에서 정의된 것과 같다.

부구항 9]

상기 화학식 4의 화합물.

<화학식 4>

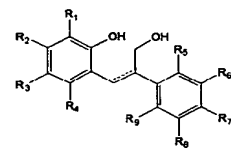


여기서 치환기 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> 및 R'는 상기 제1항에서 정의된  
와 같다.

청구항 10]

상기 화학식 5의 화합물.

<화학식 5>



여기서 치환기 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> 및 R'는 상기 제1항에서 정의된  
와 같다.

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/KR04/002685

International filing date: 20 October 2004 (20.10.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: KR  
Number: 10-2003-0073168  
Filing date: 20 October 2003 (20.10.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 11 November 2004 (11.11.2004)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**